UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 1949 N° 53

LES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES dans la VACCINATION JENNERIENNE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

PAR

PIERRE BANIZETTE

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux
Lauréat de la Faculté
Préparateur au Laboratoire de Thérapeutique

Membres du Jury

MM. MOREL, *Président.*

ANDRIEU, GADRAT, BAZEX — *Assesseurs.*

LASSERRE, *Suppléant,*

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. JULIA
2, RUE TEMPONIÈRES

1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie

ANNÉE 1949 N° 53

LES COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES dans la VACCINATION JENNERIENNE

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1949

PAR

PIERRE BANIZETTE

Ancien Externe en Premier des Hôpitaux
Lauréat de la Faculté
Préparateur au Laboratoire de Thérapeutique

Membres du Jury

MM. MOREL, *Président.*

ANDRIEU, GADRAT, BAZEX — *Assesseurs.*

LASSERRE, *Suppléant,*

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. JULIA
2, RUE TEMPONIÈRES

1949

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR. . . . . BRUSTIER
Doyens honoraires. . . . . GORSE — CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD — CLERMONT
MM. RISPAL — LAFFORGUE
MM. MERIEL — GARRIGUY
MM. RIBAUT. — SERR.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale	TAPIE (J.), ROQUES.
Clinique obstétricale	GUILHEM.
Physiologie	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie	VALLOIS. LAZORTHES,
Histoire naturelle	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL. R.
Pharmacie	CAUJOLLE.
Pathologie interne. et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL
Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique	CALMETTES.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	BAISSET.
Anatomie	COULOUMA.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Anatomie	MM. POULHÈS ch. de f.
Histologie	BIMES, ch. de f.
Médecine	GADRAT DARNAUD. GERAUD. DARDENNE. LAPORTE (J.)
Chirurgie	GRIMOUD RIEUNAU. DIEULAFE. DAMBRIN (P.).
Obstétrique	PONTONNIER ch. de f.
Odonto-Stomatologie	CADENAT.
Ophtalmologie	DEODATI.
Physique médicale	MARQUÈS.
Pharmacie	COUTURIER.
Chimie générale pharmaceutique	BLANC.
Histoire naturelle pharmaceutique	Mme DULUCQ-MATHOU.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM.
Cours d'anatomie physiologique et pathologie élémentaire aux élèves sages-femmes	GUILHEM.
Chimie biologique	VALDIGUIÉ (P.).
Chimie minérale	BLANC.
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie	BAZEX.
Législation pharmaceutique	BOUISSET.
Microbiologie	BOUISSET.
Clinique de la Tuberculose	MOREL L. DAMBRIN (P.)
Parasitologie	LASSERRE.
Botanique et Cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique	MM. BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale	THOMAS.
Pharmacodynamie	BAISSET.
Bactérioologie et Hygiène	LAPORTE.
Urologie	LHEZ.
Ophtalmologie	DEODATI.
Neuro-chirurgie	LAZORTHES.
Oto-Rhino-Laryngol	CLAUX.

Secrétaire de la Faculté . . . . . ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 mai 1891.)

A MON PERE ET A MA MERE

Bien modeste témoignage de ma grande reconnaissance.
Puisse ma vie de médecin être digne de leur admirable exemple et de la constante sollicitude dont ils m'ont entouré.

A LA MEMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MON ONCLE ET A MA TANTE, G. DELANE

Leur soutien m'a toujours été le plus précieux des encouragements.
Que ce travail soit le gage de la profonde et affectueuse reconnaissance que je leur porte.

A MA SŒUR

En témoignage de tendre affection.

A TOUTE MA FAMILLE

A LA MEMOIRE DE MON CAMARADE
MARCEL LEJEUNE

Mort en déportation (janvier 1945).

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS MAUREL

Professeur de pathologie interne et de clinique de la tuberculose

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en présidant notre jury de thèse.

Hommage de respect et de gratitude pour son enseignement si apprécié.

A NOTRE JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRIEU

Protesseur de bactériologie, d'hygiène et de médecine sociale

Il a bien voulu nous faire l'honneur d'être notre juge.
Nous le prions de vouloir bien accepter l'hommage de notre respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GADRAT

Professeur agrégé à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

Il nous a confié ce travail et a bien voulu s'y intéresser. Nous le remercions respectueusement pour sa bienveillance à notre égard et pour le soutien qu'il nous a apporté.

MONSIEUR LE DOCTEUR BAZEX

Chargé de cours à la Faculté

Nous garderons le meilleur souvenir des quelques mois passés auprès de lui.
En témoignage de notre vive reconnaissance.

MONSIEUR LE DOCTEUR LASSERRE

Chargé de cours à la Faculté
Médecin des Hôpitaux

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour le cordial intérêt qu'il a bien voulu nous manifester pendant nos études.

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTE DE TOULOUSE

A MES CHEFS DE CONFERENCES

A TOUS MES CAMARADES D'ETUDES

INTRODUCTION

La plupart du temps, la vaccination jennérienne revêt un caractère de complète innocuité : La preuve la plus convaincante (s'il était besoin d'en fournir une) nous serait sans doute donnée par la généralisation de son usage dans le monde.

Il arrive cependant, en des circonstances heureusement très rares, que des complications surviennent : De gravité très variable, elles mettent parfois en danger la vie du malade.

Les complications qui frappent les organes de l'hématopoïése, sont exceptionnelles, du moins si on compare l'extrême rareté des cas publiés au nombre considérable de vaccinations pratiquées.

Un intérêt certain s'attache néanmoins à leur étude :

a) *Survenant de façon élective chez des malades déjà atteints d'une hémopathie, elles amènent à considérer certaines de ces affections comme autant de contre-indications — temporaires ou définitives — de la vaccination jennérienne.*

b) *Par ailleurs, du point de vue pathogénique, elles soulèvent (nous le verrons) des problèmes assez délicats concernant le mécanisme de l'action du virus vaccinal sur les organes hématopoïétiques.*

Au nombre de ces complications, celles qui menacent les leucémiques sont sans doute les mieux connues depuis que LONDON, *dans sa thèse, a mis en évidence leur haute gravité.*

Ayant eu l'occasion d'observer, assez récemment, un cas de ce genre dans le service de notre Maître, le Professeur GADRAT, *il nous a semblé utile de reprendre, dans leur ensemble, l'étude des* Complications hématologiques dans la vaccination jennérienne, *sujet qui, à notre connaissance, n'a encore été l'objet chez nous que d'études fragmentaires.*

PLAN DU SUJET

1° Dans un premier chapitre, nous ferons un bref rappel des réactions normales que présentent le sang et les organes hématopoïétiques au cours de la vaccine.

2° Nous décrirons ensuite les complications hématologiques susceptibles de se déclarer chez des sujets bien portants : Elles offrent une certaine variété d'aspects tant en ce qui concerne leurs symptômes que leur pronostic.

3° Dans une troisième partie, nous nous arrêterons aux aggravations de certains syndromes hématologiques par la vaccination jennérienne : notamment les états hémorragiques et leucémiques.

4° Enfin, nous envisagerons les décisions thérapeutiques à prendre et les mesures prophylactiques à mettre en œuvre.

I. — REACTIONS NORMALES DE L'APPAREIL HEMATOPOIETIQUE AU COURS DE LA VACCINE

Les premiers travaux concernant cette question sont ceux de SOBOTKA (1893). Ils portent sur un ensemble d'une quarantaine d'observations (38).

D'après cet auteur, les hématies ne présentent généralement, pendant l'évolution de la vaccine, que des variations numériques nulles ou insignifiantes.

Par contre, les globules blancs subissent un ensemble de modifications intéressantes, qui passent par trois phases successives :

1) Trois à quatre jours après l'inoculation vaccinale, la leucocytose est constante (12.000 à 23.000 G.B. par mm^3). Elle se caractérise par un accroissement du nombre des neutrophiles.

2) Puis le nombre de leucocytes diminue de façon progressive pour revenir, vers le 7e ou 8e jour, à une valeur très proche de la normale.

3) Enfin, du 10e au 12e jour, une seconde poussée leucocytaire se produit (10.000 à 17.000 G.B. par mm^3). Elle paraît être en rapport étroit avec l'activité du virus et l'importance des pustules. La formule sanguine correspond alors à une mononucélose.

— ENRIQUEZ et SICARD (16), reprenant ce même problème, notent que la poussée leucocytaire présente sa valeur maxima au moment de la pustulation et revient au taux normal vers le quinzième jour.

D'après ces auteurs, la proportion des mononucléaires dans le sang peut atteindre 70 %.

— ROGER et WEILL décrivent de même, au cours de la vaccine généralisée, un état de mononucléose, et notent la présence dans le sang de myélocytes et de globules rouges nucléés.

— Les recherches de KATO (24) (de Los Angelès) concernent un groupe de 153 enfants. Elles confirment l'existence des deux phases distinctes dans l'évolution de la formule sanguine, mais constatent que celles-ci ne sont pas toujours aussi nettement individualisées.

— Dans l'ensemble, les travaux de SOBOTKA sont confirmés par les recherches de FURST (17), de ERLENMEYER et JALKOWSKI (15), de GROTH (20), de SCHATZMANN (34), de SHINTAKE (37), de HOFFMANN (23). Ces derniers auteurs notent, en outre, la déviation à gauche de l'indice d'Arneth et la fréquente augmentation du taux des éosinophiles.

— *Ainsi l'état sanguin, dans la vaccine, présente-t-il à considérer deux périodes distinctes :*

a) La première, *hyperleucocytose avec granulocytose*, évoque les réactions sanguines observées au cours des états infectieux banaux.

b) La seconde, *hyperleucocytose avec mononucléose*, rapproche la formule hématologique de la vaccine de celle de la variole (ainsi qu'il ressort notamment des travaux de ROGER et WEILL, 1900).

— *Deux remarques s'imposent toutefois :*

a) Ces perturbations sanguines sont inconstantes : assez souvent même, pour certains auteurs, l'état hématologique demeurerait pratiquement inchangé (COURMONT et MONTAGNARD (12), BRINITZER (7).

b) La revaccination est pratiquement dépourvue de toute influence sur la composition du sang, et les modifi-

cations ci-dessus décrites ne se rapportent qu'à des cas de primovaccination.

Si nous considérons à présent l'état *des organes hémo-topoïétiques* pendant l'évolution de la vaccine, nous constatons que ceux-ci sont généralement respectés par cette infection.

Ils peuvent cependant présenter en certains cas des modifications atténuées qui demeurent dans les limites du domaine physiologique :

— LEREBOULLET et WORMS (26) insistent ainsi sur la relative fréquence des *splénomégalies postvaccinales du nourrisson*, le volume de la rate atteignant ici son importance maxima lors de la pustulation et redevenant normal au moment de la dessication.

— Par ailleurs, certains auteurs ont eu parfois l'occasion de décrire un état de tuméfaction modérée intéressant l'ensemble des ganglions lympathiques, état ayant tendance à évoluer vers une régression rapide. On en trouve un exemple assez caractéristique dans cette observation que rapporte CANINO (8) :

Elle concerne un enfant de 18 mois.

— Une dizaine de jours après la vaccination, apparition d'adénopathies généralisées à l'ensemble des territoires ganglionnaires superficiels.

— Bon état général.

— Examen hématologique :

Numération globulaire : 3.100.000 G. R.
6.500 G. B.

Formule sanguine : Lymphocytes : 49,
Monocytes : 7
Formes de passage : 5
Polynucléaires neutro : 35
éosino : 0,2
baso : 1,4
Cellules de Rieder : 0,9.

Traitement : Médications iodée et arsenicales.

Une guérison complète fut obtenue en l'espace d'un mois environ.

Ces diverses constatations concordent, dans leur ensemble, avec les résultats des travaux expérimentaux auxquels s'est surtout attachée l'école italienne.

— Inoculant le virus vaccinal au lapin, CATTANEO (10) (de Pavie) constate l'apparition d'une mononucléose, particulièrement nette si on utilise un neurovaccin.

— Au cours d'expériences analogues, DOUGLAS, WILSON, SMITH et PRICE ont mis en évidence une augmentation de volume et de la consistance de la rate. Ils ont démontré, par ailleurs, que l'inoculation du suc splénique ainsi obtenu était susceptible de transmettre la vaccine (travaux cités par LEREBOULLET et WORMS).

— Les travaux de CUTTIOLI (13) portent sur l'inoculation du virus vaccinal dans les organes hémotopoïétiques eux-mêmes.

Les résultats obtenus sont les suivants :

— *Dans la rate*, cet auteur constate :

a) Au point d'inoculation : une processus de nécrose et un état réactionnel accentué (hyperhémie, proliférations cellulaires). Beaucoup plus tard, apparition d'une importante réaction fibroblastique.

b) A distance : une stimulation hémolytique très active et une très forte réaction lymphoblastique.

— *Dans la moelle osseuse*, on note des phénomènes identiques :

La nécrose est plus ample et plus intense.

Il y a une forte hyperplasie parenchymateuse et une intense production de mégacaryocytes.

— *Dans les ganglions lymphatiques*, la nécrose manque, mais il y a hyperactivité des éléments lymphoblastiques les plus embryonnaires.

— *Dans le foie*, on note les mêmes lésions que celles décrites dans la rate et dans la moelle osseuse.

La présence, dans les zones nécrotiques, de corpuscules arrondis, gros de un ou deux mu., la plupart intracellulaires, colorables en violet par le Giemsa, serait, pour l'auteur, le témoignage du développement *in situ* du germe vaccinal.

Ces deux derniers groupes d'expériences ont donc, entre autres enseignements, l'intérêt de montrer que l'affinité du virus vaccinal vis-à-vis des tissus ectodermiques et de certains organes endodermiques (communication de LEVADITI et NICOLAU à l'Académie des Sciences, 13 mars 1922), n'est pas exclusive, puisqu'il paraît probable que ce germe puisse vivre et se développer dans les organes hématopoïétiques, dont la nature est mésodermique.

II. — COMPLICATIONS HEMATOLOGIQUES PROVOQUEES PAR LA VACCINATION JENERIENNE CHEZ DES SUJETS EN BONNE SANTE

En certaines circonstances — répétons-le, très rares — il arrive que le virus vaccinal déclanche, chez des individus bien portants des réactions sanguines qui prennent un caractère nettement pathologique.

Leur aspect clinique et leur devenir évolutif varient selon les cas.

La plupart des éléments constitutifs du sang peuvent ainsi être intéressés : plaquettes sanguines, hématies, éléments de la série blanche.

Bien que les diverses variétés d'affections ainsi engendrées intriquent assez souvent leurs symptômes, il semble que l'on puisse isoler trois ordres de complications :

a) Des manifestations hémorragiques et purpuriques ;

b) Des états anémiques ;

c) Des syndromes lymphadéniques et leucémiques.

A. — Les manifestations hémorragiques et purpuriques

Si on se rapporte au nombre des cas publiés, il y a tout lieu de penser que ce sont là les plus fréquents des accidents hématologiques de la vaccine.

Considérés sous l'angle de la pathologie générale, il

semble qu'il y ait lieu de les rattacher au vaste groupe des états hémorragiques symptomatiques de certaines maladies infectieuses.

Du point de vue pathogénique, il y a vraisemblablement, ici comme dans la plupart des états purpuriques, à la fois augmentation de la fragilité capillaire (le signe du lacet en fait foi) et atteinte des plaquettes sanguines (thrombopénie et peut-être aussi thrombasthénie).

Certains auteurs admettent, en outre, que le terrain joue un rôle très important dans l'éclosion de tels accidents, qui ne seraient en fait que l'extériorisation, sous l'action de la vaccine, de perturbations latentes de la crase sanguine.

Le devenir évolutif de ce genre de complications est, en règle générale, favorable, puisque tous les cas publiés jusqu'à ce jour ont abouti à une complète guérison. Néanmoins, des rechutes et des récidives peuvent parfois retarder cette amélioration définitive.

L'observation très détaillée de DE TONI (40), nous paraît être caractéristique de ce genre d'accidents. Aussi en donnons-nous un résumé détaillé :

Giogio P..., 12 mois, de Bologne, entre à la clinique le 29 mai 1929, pour une tuméfaction de la joue droite.

Antécédents familiaux : Rien à signaler.

Antécédents personnels : Enfant né à terme, élevé au lait maternel jusqu'à l'âge de 8 mois.

Absence d'antécédents pathologiques notables.

La vaccination antivariolique a été faite 11 jours avant l'hospitalisation (le 18 mai).

Examen à l'entrée :

Etat général satisfaisant. Pas de fièvre.

Sur l'avant-bras droit, au niveau du point d'inoculation, on remarque deux croûtes hémorragiques entourées d'une aréole rouge.

Absence d'adénopathie satellite.

La joue droite est déformée par une tuméfaction du volume d'un œuf de pigeon, de consistance élastique, sans caractère inflammatoire, libre de toute adhérence avec la peau.

A ce niveau, la muqueuse buccale présente une tache de couleur rouge vineux, de trois centimètres de diamètre. Haleine non fétide.

Le diagnostic alors posé est celui de « noma » à son stade initial.

Traitement : Radiothérapie ; Infrarouges ; Néo I.C.I. par voie intramusculaire.

Evolution de la maladie : Dans les jours qui suivent, apparition d'une tache écchymotique au niveau du point d'injection de néo I.C.I.

La tuméfaction de la joue devient fluctuante, ce qui fait penser qu'elle répond à une collection sanguine épanchée à ce niveau.

Ces faits amènent donc à réviser le diagnostic de noma et à adoper celui de « purpura », ce que confirme l'**examen hématologique** (pratiqué le 9 juin) :

Numération globulaire : G. R. : 2.260.000
G. B. : 9.000
Plaquettes sanguines : 147.000

Valeur globulaire : 0,88

Formule leucocytaire : Neutrophiles : 44
Lymphocytes : 48
Eosinophiles : 1
Monocytes : 7.

Temps de saignement : 10 minutes
Temps de coagulaion : 11 minutes
Diminution de la rétractibilité du caillot
Signe du lacet : positif.

Le traitement est complété alors par l'administration de jus de citron et de calcium (per os).

Très vite, la tuméfaction jugale diminue de volume, cependant que des hématomes apparaissent sur l'ensemble du corps.

Trois semaines après son entrée en clinique, l'enfant est renvoyé chez lui nettemen amélioré. On poursuit néanmoins le traitement vitaminique et calcique.

Cependant, de nouvelles poussées hémorragiques se produisirent par la suite, l'une d'elles nécessitant même, un an plus tard, un nouveau séjour à l'hôpital.

En résumé : Onze jours après la vaccination jennérienne, apparition, chez un enfant de 12 mois, d'une **maladie de Werlhof** à évolution chronique intermittente.

— NOCKE (30) a publié une observation semblable concernant un enfant de 14 mois :

Dans les 10 jours qui succédèrent à la vaccination, apparut un syndrome hémorragique consistant en des épistaxis et en des taches purpuriques. Bientôt, ces manifestations s'accentuèrent (apparition d'hématomes profonds et d'hémorragies au niveau des muqueuses buccale et conjonctivale).

Dans les urines, on notait la présence de nombreuses hématies et de quelques rares leucocytes.

Recherche du sang dans les selles : positive.

Examen hématologique :

Numération globulaire : G. R. : 2.550.000
G. B. : 11.000
Plaquettes sanguines : rares

Formule leucocytaire : 70 % de lymphocytes
Temps de saignement : 5 minutes 1/2
Temps de coagulation : 10 minutes
Signe du lacet : positif
Irrétractibilité du caillot.
Ces troubles évoluèrent vers une rapide guérison.

— SCHWARTZ (35) rapporte un cas analogue :

Une dizaine de jours après la vaccination, l'enfant présenta des manifestations purpuriques associées à des épistaxis répétés.

Examen hématologique :

Diminution du nombre des plaquettes sanguines
Temps de saignement : allongé
Temps de coagulation : normal
Retard dans la rétractibilité du caillot
Signe du lacet : positif.

Evolution : Elle se fit vers une rétrocession rapide des divers symptômes. Guérison complète.

Plus récemment, M^me^ E. REGAMEY (33) publie l'observation d'un cas de vaccine généralisée tardivement qui, 37 jours après la vaccination, déclancha un syndrome hémorragique aigu : (épistaxis, hématémèses, hémorragies intestinales, métrorragies).

D'après cet auteur, l'apparition subite de ces troubles et leur guérison sans séquelles plaident en faveur d'une crise aiguë de *purpura thrombopénique* déclanchée par la généralisation vaccinale.

Se rapportant au même sujet, nous ne ferons que citer les observations de plusieurs autres auteurs :

— PASCHEN (31) qui rapporte un cas de *purpura simplex* apparu chez un enfant de dix ans, une dizaine de jours après la vaccination.

— HEATON (22) qui décrit, dans le *Canada M.A.J.* (déc. 1940) une observation de purpura apparu au cours de la vaccination antivariolique.

GRINBERG (19), qui cite, de son côté, un cas de diathèse hémorragique survenue dans des conditions analogues.

B. — LES ÉTATS ANÉMIQUES

Les observations de DE TONI et de NOCKE, que nous venons de citer, révélaient l'existence d'états anémiques assez accentués qui venaient s'associer aux manifestations hémorragiques que présentaient ces malades :

— Dans le premier cas, en effet, le nombre des hématies s'était abaissé à 2.260.000 G. R. par mm^3 (avec une valeur globulaire de 0,88).

— Dans le second cas, la numération globulaire donnait le chiffre de 2.550.000 G. R. par mm^3.

Mais il est des circonstances où l'anémie prend la première place dans le tableau clinique :

— Dans un travail déjà ancien, BELLOTI (2) dit avoir observé des états anémiques assez accentués succédant à la vaccination antivariolique ; états qui se prolongeaient parfois sur une durée de plusieurs mois.

— Plus récemment, MOLTINI (29) a publié deux observa-

tions d'anémies apparues peu de temps après l'inoculation vaccinale.

— Mais l'observation la plus caractéristique à cet égard demeure sans doute celle de WALTNER (43) :

Elle concerne un enfant de six mois qui était hospitalisé pour un phlegmon du cou de nature staphylococcique, rapidement amélioré par l'intervention chirurgicale.

Deux semaines après la vaccination, on vit s'installer un état de pâleur intense des téguments.

En même temps apparurent des vomissements quotidiens associés à de l'asthénie et à de l'agitation.

Examen à l'entrée :

Enfant d'aspect robuste, pesant 8 kilos, de tempérament lymphatique.

Décoloration très marquée de la peau et des muqueuses.

Absence d'ictère.

Rate palpable.

Foie de volume normal.

Examen hématologique :

Hématies : 1.770.000

Hémoglobine : 22 %

Globules blancs : 20.200.

Formule leucocytaire : neutrophilie.

Evolution de la maladie :

Cet enfant fut traité par huit transfusions sanguines. Il en résulta une légère amélioration clinique et hématologique. Mais celle-ci ne fut que très passagère : En effet, peu de temps après, une nouvelle aggravation se produisit, et la mort survint en l'espace d'un mois environ.

Il n'est pas fait mention d'autopsie.

Ainsi, cet enfant a-t-il présenté, très peu de temps après la vaccination jennérienne, un état d'**anémie globulaire et hypochrome** intense dont l'évolution fut rapidement mortelle.

C. — Les syndromes lymphadéniques

Bien qu'étant très clairsemés dans la littérature médicale, les cas de ce genre ne sont pas, à notre avis, dénués d'intérêt, car, plus peut-être que toute autre complication hématologique de la vaccination jennérienne, ils soulèvent le délicat problème du mode d'action du virus vaccinal sur les organes de l'appareil hématopoïétique.

— Maternovska et Redlich (28) rapportent l'observation d'un enfant chez lequel une leucémie se déclara un an après la vaccination. Etant donné ce long intervalle, on conçoit que la relation de cause à effet entre la vaccine et l'affection sanguine puisse apparaître ici plus que douteuse.

— Bien que ne s'apparentant qu'indirectement au sujet qui nous occupe, nous citerons le travail de Mme Gandolfo (18) :

Deux mois après la vaccination jennérienne (qui s'était accompagnée de symptômes réactionnels particulièrement intenses) cet auteur vit s'installer, de façon progressive, les symptômes d'un chlorome.

Cette continuité dans la succession des troubles occasionnés par la vaccine et par le chlorome amène l'auteur à émettre l'hypothèse que le terrain avait été préparé par la vaccine à l'éclosion de la tumeur maligne.

— Mais ce sont les deux observations de de Toni (40) qui nous paraissent présenter le plus d'intérêt : nous nous y arrêterons donc plus longuement :

Observation n° 1(Résumé)

Le 19 juin 1929, entre, à la clinique de Bologne, une petite fille de 14 mois (Dina D. E.), hospitalisée en raison des suites pathologiques d'une vaccination pratiquée un mois auparavant (le 17 mai).

Au moment de la pustulation on avait constaté une poussée

fébrile assez intense et une adénopathie dans l'aisselle homologue.

Par la suite, les ganglions de l'aisselle opposée et ceux de la région cervicale avaient augmenté de volume.

Examen à l'entrée :

— Absence de réactions locales anormales.
— Adénopathies multiples occupant l'ensemble des territoires ganglionnairse superficiels ; ganglions élastiques, indolores, sans périadénite, atteignant par endroits les dimensions d'une mandarine. Mobilité conservée sur les plans superficiels et profonds.
— Foie débordant de trois doigts environ le rebord costal.
— Rate : palpable, dure, indolente.

— Etat général : bien conservé. Température : 36,7°. Pouls : 100.
— Urines : des traces d'acétone et d'urobiline.
— B. W. (sur le sérum de la mère et de l'enfant) : négatif.
— Cutiréaction à la tuberculine : négative.

Radiographie du thorax :

Hypertrophie modérée de quelques ganglions lymphatiques médiastinaux.

Examen hématologique :

Hématies : 2.995.000.
Globules blancs : 102.000.
Valeur globulaire : 0,75.
Plaquettes sanguines : 123.000.
Formule leucocytaire : Polynucléaires neutro : 7
Polynucléaires éosino : 0,5
Lymphocytes : 7
Lymphoblastes : 20,5
Monocytes : 4
Hémocytoblastes : 58
Myélocytes : 2
Hémohistioblastes : 1

Biopsie ganglionnaire :

Disparition de la structure normale du ganglion.
Amas très dense de cellules lymphoïdes. (Le Giemsa montre que les lymphoblastes dominent nettement.)

Le traitement consista en l'administration d'extraits hépatiques et en des transfussions de sang prélevé chez les parents.

Evolution : Après trois semaines d'un état stationnaire, la maladie s'aggrava nettement :
Augmentation du volume des adénopathies, du foie, de la rate, des reins (qui devinrent aisément palpables).
Apparition de quelques taches écchymotiques.
Accentuation de la pâleur.

Bientôt apparaît un état diarrhéique, en même temps que l'on assiste à la résorption progressive du volume des organes hypertrophiés.

— Importantes modifications dans l'état hématologique :

L'anémie s'accentue (1.610.000 G. R. le 1er septembre).

Retour des leucocytes à une valeur voisine de la normale (9.800 G. B. à cette date).

Accentuaton du déficit en plaquettes sanguines (qui tombent à 98.000 par mm^3.)

Variations de la formule leucocytaire :

Polynucélaires neutro : 21
« éosino : 2
« baso : 0.
Myélocytes : 12
Lymphocytes : 23
Lymphoblastes : 25
Monocytes : 5
Hémocytoblastes : 5.

Le 12 septembre (4 mois après la vaccination) l'enfant meurt dans un état cachectique.

Le diagnostic porté par de Toni, après une minutieuse discussion des données cliniques et hématologiques, fut celui de « **Lymphadénose leucémique subaiguë** » avec phase leucopénique terminale.

Observation n° 2 (Résumé)

G. Alfonso, 8 ans, de Saint-Lazzaro di Savena (Bologne), hospitalisé le 17 juin 1929.

Antécédents familiaux : Parents en bonne santé.

Antécédents personnels : Maladies banales de l'enfance.

La primovaccination, faite à l'âge de 12 mois, n'a donné lieu à aucun trouble anormal.

Histoire de la maladie :

La revaccination a eu lieu, le 21 mai, au bras droit.

Au moment de la pustulation, apparition dans l'aisselle gauche d'une adénopathie indolente, de la grosseur d'une noix.

Deux jours plus tard, l'hypertrophie ganglionnaire s'étend aux régions inguinales et axillaire droite.

Examen à l'entrée :

Bon état général.

Adénopathies généralisées à l'ensemble des territoires ganglionnaires (surtout nettes dans les régions inguinales et axillaires) : ganglions mobiles, indolores, élastiques, nettement distincts les uns des autres.

Le foie déborde légèrement le rebord costal.
La rate ne paraît pas hypertrophiée.
Les amygdales sont volumineuses.
Urines : normales (ni sucre, ni albumine).
Cutiréaction à la tuberculine : négative.
B. W. : négatif.

Examen radiographique du thorax : Image d'adénopathies médiastinales.

Examen hématologique :

Hématies : 4.360.000.
Globules blancs : 5.166.
Valeur globulaire : 0,71.
Plaquettes sanguines : 387.450.
Formule leucocytaire : Polynucléaires neutro : 51
« éosino : 2
« baso : 1
Lymphocytes : 28
Monocytes : 8

Biopsie ganglionnaire :

Importante infiltration d'éléments lymphoïdes immaturés, de caractère lymphoblastique, fortement tassés, rendant méconnaissable le réticulum ganglionnaire.

Le diagnostic de l'auteur est celui de « Lymphadénose aleucémique post-vaccinale ».
Evolution :

Le traitement radiothérapique, associé à des injections de Solarson Bayer, n'accorde qu'une rémission passagère.
Après quoi l'évolution reprend son cours : Augmentation du volume des adénopathies, sphénomégalie, anorexie. (Sur ces symptômes, l'hépatothérapie et les transfusions sanguines demeurent sans effet).

— Le 9 septembre se déclare une **angine d'aspect nécrotique** (à l'examen bactériologique : bacilles fusiformes et spirochètes de Vincent). La dysphagie est extrême.
L'haleine est fétide.
L'examen hématologique, alors pratiqué, donne les résultats suivants :
Hématies : 2.600.000
Globules blancs : 4.000
Plaquettes sanguines : 70.000
Valeur globulaire : 0,41
Formule leucocytaire : 70 % de lymphocytes.
Dès lors, l'état général s'altère très rapidement (température oscillant autour de 39°5, pouls à 150, petit, filiforme, arythmies respiratoires, affaiblissement des bruits du cœur).

La mort survient le 23 septembre 1929, trois mois et dix jours après le début de la maladie.

Divers problèmes pathogéniques ont été soulevés concernant ces accidents. Deux surtout nous paraissent présenter un certain intérêt :

1° Connaissant le peu d'affinité du virus vaccinal pour les tissus d'origine mésodermique, des auteurs se sont demandés si l'agent responsable de ces complications ne répondrait pas plutôt aux impuretés qui souillent souvent la lymphe vaccinale.

Or, nous l'avons vu, certains travaux expérimentaux (notamment ceux déjà cités de CUTTIOLI et de DOUGLAS, WILSON et PRICE) apportent la preuve que, contrairement à la conception ancienne, le virus vaccinal est susceptible de présenter un certain degré d'affinité vis-à-vis des organes hématopoïétiques.

— Par ailleurs, DE TONI fait judicieusement remarquer que l'apparition des troubles hématologiques se produit une dizaine de jours après l'inoculation du vaccin, date qui correspond précisément à la période de diffusion maxima du virus dans l'organisme (ainsi qu'il ressort de certaines recherches, notamment celles de OHTAWARA et ECKSTEIN).

— Aussi semble-t-il légitime d'admettre que c'est bien le virus vaccinal qui est à l'origine des complications que nous avons décrites.

2° Un deuxième problème a pu se poser : il concerne le mécanisme intime de l'action du virus sur l'appareil hématopoïétique : Déclanche-t-il directement la maladie ? Ou n'est-il que l'agent révélateur d'un état pathologique jusqu'alors latent ?

La première hypothèse pourrait, peut-être, de prime abord, paraître la plus séduisante : Elle permettrait, en effet, de considérer les accidents que nous venons de

rapporter comme la simple exagération des répercussions normales de la vaccine sur l'hymatopoïése.

Cependant il faut bien constater qu'entre des manifestaitons physiologiques sans lendemain et les redoutables accidents que rapporte DE TONI, il existe une profonde différence tant au point de vue symptomatique qu'au point de vue évolutif.

Comment expliquer, par ailleurs, l'extrême rareté de tels accidents en comparaison du nombre considérable des sujets vaccinés si l'action isolée du virus vaccinal suffit à les provoquer ?

Ces considérations amènent DE TONI à admettre la coexistence de deux facteurs pour que de telles complications apparaissent :

— *d'un part, un état de prédisposition du sujet* selon lequel la maladie déclanchée par la vaccination existait déjà, à l'état latent, dans l'organisme ;

— *d'autre part, l'action d'une lymphe vaccinale exceptionnellement douée d'un pouvoir réactivateur.*

Ainsi, bien que l'on ne puisse évidemment conclure avec certitude dans une question où tant de points demeurent encore obscurs, il semble que l'on doive admettre qu'il y a eu ici *révélation d'un état pathologique latent* sous l'action de l'infection atténuée que représente la vaccine.

CONCLUSIONS

A les considérer dans leur ensemble, on constate que les divers accidents hématologiques de la vaccination antivariolique présentent une assez grande diversité d'aspects cliniques et que leur pronostic est des plus variables : souvent bénin, parfois très grave, en certains cas même fatal.

Certains caractères communs les unissent néanmoins :

1) Chez le même malade, les divers troubles hématologiques intriquent assez souvent leurs symptômes : anémie, hyperleucocytose, hypoplaquettose, perturbation de la crase sanguine, hypertrophies splénique et ganglionnaire ;

2) On note toujours la présence d'une *période de latence* qui se place entre la date de la vaccination et le moment d'apparition des premiers troubles. Sa durée est en moyenne de l'ordre d'une dizaine de jours.

III. — AGGRAVATION DE CERTAINES HEMOPATHIES PAR LA VACCINATION JENNERIENNE

De tels faits surviennent essentiellement dans deux grandes variétés d'affections :

1) les syndromes hémorragiques ;
2) les états leucémiques et subleucémiques.

A. — Les syndromes hémorragiques

On trouve dans la littérature médicale les observations d'un certain nombre de ces syndromes ayant subi une nette aggravation sous l'action de la vaccination jennérienne :

— Traut (42) relate ainsi, chez un homme de 50 ans, un état de diathèse hémorragique chronique (vraisemblablement une maladie de Werlhof) dont les symptômes furent gravement accentués par la vaccination.

— Czerny et Opitz (14) disent avoir observé, chez un enfant, un cas semblable.

Ces auteurs publient, en outre, l'observation d'un enfant de 12 ans qui, deux semaines après la vaccination, vit la maladie de Werlhof, dont il était atteint, s'aggraver considérablement et entraîner la mort en l'espace de neuf jours.

— Abels (1), de son côté, rapporte trois cas qui concernent des enfants convalescents d'une maladie de Barlow.

La vaccination antivariolique provoqua, chez ces sujets, une nette aggravation des symptômes de l'affection :

Apparition de nouvelles hémorragies ;

Accentuation de l'anémie ;

Aggravation de troubles osseux.

En dépit de l'administration de la vitamine C, deux de ces petits malades moururent respectivement deux et trois semaines après la vaccination.

Ce même auteur publie, en outre, l'observation d'un enfant de 10 mois ayant présenté, dans la semaine succédant à la vaccination, les signes d'une maladie de Barlow typique. Il pense qu'il y a lieu d'interpréter de tels faits comme étant la révélation par la vaccine d'un état pathologique latent.

— Par ailleurs, FRANCK et STERN ont relaté les observations identiques (citées par CZERNY et OPITZ).

Pour être assez peu nombreuses, les observations de ce genre nous paraissent cependant utiles à connaître : Elles montrent, en effet, que les malades qui présentent un syndrome hémorragique courent, du fait de la vaccination jennérienne, un risque réel, parfois grave.

Dès lors, lorsque la vaccination ne s'impose pas de façon impérieuse, il semble qu'il est de bonne clinique de s'abstenir momentanément et d'attendre, pour vacciner ces sujets, qu'ils soient en bonne voie de guérison.

B. — LES ÉTATS LEUCÉMIQUES

Les complications de la vaccine revêtent souvent, chez ces sujets, un caractère de haute gravité, bien mis en évidence par les publications de TEISSIER et GARNIER, de RAMOND (F.), JACQUELIN et BORRIEN.

Aussi, dans les vaccinations collectives, l'abstention est-elle généralement respectée vis-à-vis de ces malades.

Il faut que soient réunies des circonstances assez exceptionnelles pour que, la leucémie étant méconnue, ce principe ne soit pas observé. Cela explique, semble-t-il, la rareté des observations publiées jusqu'à ce jour.

Nous rapportons ici le cas observé dans le service du Professeur GADRAT. Nous reproduirons ensuite ,en la résumant, l'observation très complète de TEISSIER et GARNIER (39). Pour l'étude des autres publications concernant ce sujet, nous renvoyons le lecteur à la thèse de LONDON (Paris, 1932).

Observation n° 1 (malade du service du Professeur Gadrat)

— Le 30 mai 1947, entre à la Grave, salle Saint-Vincent, le nommé M. P..., Italien de 59 ans, débile mental, hospitalisé en raison des suites anormales de la vaccination antivariolique à laquelle il a été soumis en application des décisions administratives de vaccination collective. (Les difficultés de l'interrogatoire ne permettent pas de préciser s'il s'agit d'une primo-vaccination ou d'une revaccination).

Dix jours plus tard, sont apparues de grosses vésico-pustules, qui se sont bientôt recouvertes d'un placard croûteux d'aspect escarrotique.

Examen a l'entrée :

L'état général est bien conservé : Absence d'anorexie et d'amaigrissement notable. Seul, existe un léger degré d'asthénie.

La température oscille entre 38° et 38°5.

Pouls à 80 — T.A. 15/9.

Au point d'inoculation (région deltoïdienne gauche), se trouve une **escarre** de huit centimètres de diamètre environ, très adhérente aux plans profonds.

— Autour d'elle, un **œdème** rouge et douloureux occupe, en presque totalité, la surface du bras.

— Dans la région axillaire correspondante, on constate la présence d'une **adénopathie** sans périadénite, élastique, indolore, du volume d'une noix.

— Dans les autres régions ganglionnaires superficielles (axillaire droite, cervicale, épitrochléennes), on trouve des **ganglions hypertrophiés**, eux aussi indolores et de consistance ferme.

— **L'abdomen est normal** : pas de masse suspecte à la palpation profonde.

— **Le foie** déborde légèrement le rebord costal droit.

— **La rate** est percutable, mais non palpable.

— Absence d'éruption cutanée.
— **Urines** : ni sucre, ni albumine.
— **Glycémie** : 0 gr. 95.

— **L'examen radiologique** montre l'absence d'adénopathie médiastinale.

Examen histologique (le 12 mai 1947) :

Hématies : 4.800.000.
Globules blancs : 65.500.
Formule leucocytaire : Polynucléaires neutro : 2
« éosino : 0
« baso : 0
Lymphocytes : 93
Grands mononucléaires : 5.

— **Il s'agit donc d'une leucémie lymphoïde**, diagnostic que confirme la biopsie ganglionnaire.
— L'examen du **fond d'œil** montre l'intégrité des vaisseaux et l'absence de rétinite.

— Une enquête permet de préciser que ce malade a été hospitalisé en octobre 1945, salle Saint-Lazare, pour des adénopathies multiples avec prurit et signes de sciatique.
Le diagnostic de leucémie avait alors été porté et un traitement radiothérapique avait été institué.

Evolution de la maladie :

— Le traitement local s'est limité en des applications de pansements humides et en des pulvérisations chaudes.
— Dans les jours qui suivent, on assiste à une résorption assez rapide de l'œdème.
Mais l'escarre ne se détache qu'après deux semaines, mettant à nu une vaste ulcération qui s'épidermise avec lenteur (on note, à ce niveau, une légère suppuration).

— **Vers le 10 juin se produit une nouvelle poussée du processus leucémique** :
— Augmentation du volume des adénopathies.
— Apparition, au niveau du tronc et de la nuque, de leucémides d'aspects polymorphes.
(La biopsie de l'un de ces éléments montre une structure lymphodermique typique.)
— Accentuation de l'asthénie.
— Installation d'un certain degré d'anorexie.

— Des séances de radiothérapie (+ séances de téléradiothérapie à 150 r.) amènent une nette amélioration : Rétrocession des adénopathies et modifications de l'état hématologique.
Examen histologique (le 28 juin 1947) :
Hématies : 4.200.000.
Globules blancs : 30.100.

Formule leucocytaire : Polynucléaires neutro : 10
« éosino : 1
« baso : 0
Lymphocytes : 88
Grands mononucléaires : 1

A ce moment, l'ulcération deltoïdienne est à peu près complètement cicatrisée.

— Dès lors, l'évolution de la leucémie se poursuit avec des alternatives d'aggravations et de rémissions. (Ces dernières, sous l'action du traitement : radiothérapie, uréthane).

— En février 1948, l'état général du malade subit une aggravation très sensible.

La mort survient, le 29 juillet 1948, dans un état de cachexie.

L'autopsie ne met en évidence que des lésions banales de leucémie lymphoïde.

Conclusions :

Chez ce malade, atteint d'une leucémie lymphoïde en état de sommeil, la vaccination jennérienne, après avoir engendré des lésions locales d'une importance inaccoutumée, semble donc avoir déclanché une nouvelle poussée ganglionnaire suivie à brève échéance d'une explosion de leucémides et de nodules leucémiques.

Observation n° 2

(Résumé de l'observation de P. Teissier et G. Garnier
Congrès de médecine, Liège 1930.)

— H. B..., 65 ans, marchand de journaux, est hospitalisé le 25 janvier 1926, pour un **érysipèle** de la face et du cuir chevelu en bonne voie d'amélioration.

Ce malade est, en outre, atteint, depuis 1920, d'une **leucémie lymphoïde.**

— **Examen à l'entrée :**

Adénopathies multiples, sans caractère inflammatoire, occupant l'ensemble des territoires ganglionnaires superficiels.

Splénomégalie.

Foie un peu augmenté de volume.

— **Examen hématologique** (le 29 janvier 1926) :

Hématies : 3.000.000.
Globules blancs : 20.000.
Formule leucocytaire : Polynucléaires neutro : 35
« éosino : 1
Lymphocytes : 29
Moyens mononucléaires : 30
Grands mononucléaires : 5

— **La biopsie ganglionnaire** confirme le diagnostic de leucémie lymphoïde.

— **En raison d'une épidémie de variole, le malade est vacciné dès son entrée à l'hôpital.**

Le 10 février apparaissent, au point d'inoculation, des vésico-pustules qui se réunissent pour former un placard ulcéro-croûteux, large comme une pièce de 5 francs, auquel succède une **escarre noirâtre** de 7 à 8 cm. de diamètre.

Une plaque rouge, infiltrée, entoure cette lésion et s'étend vers le poignet.

Dans la région axillaire correspondante, on note la présence d'**adénopathies satellites.**

L'examen hématologique donne, le 25 février, les résultats suivants :

Hématies : 2.520.000.
Globules blancs : 19.000.
Formule leucocytaire : Polynucléaires neutro : 9
« éosino : 6
Lymphocytes : 71
Moyens mononucléaires : 8
Grands mononucléaires : 6

Evolution de la maladie :

Dans les jours qui suivent, les réactions locales rétrocèdent : la croûte escarrotique tombe, mettant à vif le derme sous-jacent, qui suppure légèrement.

Apparition d'adénopathies médiastinales, qui entraînent de la dyspnée avec tirage et cornage.

Le 8 mars, se déclarent d'importantes **complications infectieuses** : adénophlegmon de l'aisselle droite, placard érysipélateux occupant la face antérieure du thorax et une porion importante de la surface abdominale, avec apparition d'ulcérations à ce niveau.

L'état général s'aggrave : état fébrile, abattement, anorexie, tachycardie, dyspnée vive, oligurie.

Résultats de l'examen du sang :
Hématies : 2.400.000.
Globules blancs : 74.000.
Formule leucocytaire : Polynucléaires neutro : 18
« éosino : 1
Lymphocytes : 67
Moyens mononucléaires : 12
Grands mononucléaires : 2

La mort survient dans la nuit du 17 au 18 mars.

Bien que la leucémie lymphoïde soit moins fréquente que la leucémie myéloïde, il est remarquable de cons-

tater qu'aucun des cas publiés jusqu'à ce jour n'a encore eu trait à cette dernière maladie.

De l'analyse des observations, il ressort que l'on doit distinguer deux grandes variétés d'accidents qui semblent évoluer, chacune, pour son propre compte :

— D'une part, des *complications locales* qui apparaissent au point d'inoculation et qui sont dominées par un processus de nécrose étendue ;

— D'autre part, une *aggravation du processus leucémique*, dont l'apparition est plus tardive que les accidents locaux.

Par ailleurs, chacune de ces deux variétés de complications pose certains problèmes, notamment d'ordre pathogénique, que nous nous proposons d'étudier :

A. — Les accidents locaux

Ils apparaissent précocément, succédant sans intervalle libre à l'inoculation du vaccin.

Description :

— La lésion principale est représentée par un important *sphacèle* qui résulte de la confluence de volumineuses vésico-pustules.

— Tout autour, se constitue une intense réaction régionale : *œdème* très étendu, induré, de coloration rouge ou rosée, plus ou moins douloureux.

— On note généralement, dans l'aisselle, une *adénopathie satellite* qui peut prendre, parfois, un aspect légèrement inflammatoire.

Evolution :

Elle se fait vers la chute de l'escarre :

Ainsi se crée une plaie qui suppure souvent un peu, et

dont le fond, plus ou moins bourgeonnant, s'épidermise avec lenteur. Si le malade survit aux accidents généraux, il subsistera une importante *cicatrice*.

Nature des lésions :

Ces manifestations paraissent devoir être rattachées à ce qui a été décrit en diverses circonstances, sous le nom de « *vaccine géante* », sans qu'il soit possible, semble-t-il, de décrire des particularités spéciales au terrain leucémique.

Il est à signaler cependant que de telles lésions diffèrent assez sensiblement des accidents locaux de la vaccination chez les diabétiques : Chez ces malades, en effet, les nombreuses observations publiées à ce jour (notamment celles de LEDERER et de BOULIN) ne font mention, en aucun cas, de réactions gangréneuses importantes, les lésions se limitant ici à la présence d'un processus infectieux important, mais d'aspect banal.

Signification anatomique :

Ces accidents apparaissent comme l'exagération du processus de nécrose cellulaire qui, dans les cas habituels, demeure très limité et demande l'examen histologique pour être mis en évidence, cette « cytolyse » étant liée au développement intracellulaire du virus. Quant à l'importante zone inflammatoire périphérique, il semble que l'on puisse la considérer comme l'accentuation de la réaction phlegmasique péripustuleuse normale.

Problème bactériologique :

Y a-t-il participation active de germes banaux associés ?

L'aspect exysipélatoïde de la réaction régionale, l'existence souvent signalée d'une légère suppuration semblent être en faveur de cette hypothèse : Agissant seuls, les ultravirus n'entraînent, en effet, jamais de processus pyogène. Mais nous les savons susceptibles de favoriser en certains

cas la prolifération de germes d'infection secondaire, dont la porte d'entrée serait, ici, la scarification vaccinale.

Ainsi paraît justifiée, dans le traitement de ces accidents, l'utilisation éventuelle des antibiotiques, au premier rang desquels la pénicilline.

B. — Les accidents généraux

Ce sont les plus redoutables car ils précipitent l'évolution de la leucémie et acheminent très souvent le malade vers une mort rapide.

Leur apparition n'est pas immédiate : Elle est toujours séparée de la vaccination par un intervalle libre de durée variable (une ou plusieurs semaines).

Description :

Il semble que l'on puisse grouper de la manière suivante les symptômes qui caractérisent ces accidents :

1) *Altération de l'état général :*

— Elévation de la température (elle oscille, le plus souvent, entre 38° et 39°) ;

— Exagération de l'asthénie ;

— Atténuation de la pâleur ;

Etat de moindre résistance vis-à-vis des infections secondaires (l'observation de Teissier et Garnier en est un exemple typique).

2) *Aggravation des troubles leucémiques :*

— Poussée ganglionnaire intéressant les divers territoires, superficiels et profonds ;

— Accentuation de la splénomégalie ;

— Apparition de leucémides cutanées (ainsi, dans l'observation du Professeur GADRAT).

3) *Modifications de la formule hématologique :*

— L'anémie, fréquente chez les leucémiques, s'accentue : Ainsi, dans l'observation de TEISSIER et GARNIER, on voit le nombre des globules rouges s'abaisser de 3.000.000 (avant la vaccination) à 2.400.000 (après elle).

— Il y a surtout accentuation des perturbations intéressant la série blanche : Dans cette même observation, le nombre des globules blancs passe ainsi de 20.000 à 74.000, et la proportion des éléments mononucléés s'élève de 64 % à 85 %.

Pronostic :

Il est grave puisque, dans trois des cinq cas publiés, la mort survint rapidement dans un état de cachexie.

Problèmes pathogéniques :

Ils sont du même ordre que ceux que nous avons déjà envisagés à propos des observations de DE TONI. On ne peut, en effet, manquer de constater une grande similitude avec ces dernières :

— Même phase de latence séparant la vaccination de l'apparition des premiers troubles ;

— Perturbations sanguines analogues ;

— Même gravité dans l'évolution.

On ne saurait s'étonner de ce parallélisme puisque, nous l'avons vu, les observations de DE TONI répondent vraisemblablement à la révélation, par la vaccine, d'un état leucémique latent.

Aussi peut-on considérer qu'ici également c'est bien le virus vaccinal lui-même qui agit sur l'appareil hématopoïétique. (Un argument supplémentaire réside d'ailleurs

dans le fait que la vaccination du malade du Professeur GADRAT avait été faite avec un vaccin purifié obtenu par culture sur milieu embryonnaire, donc bactériologiquement pur).

Par ailleurs, des auteurs qui ont étudié cette question, notamment RAMOND, JACQUELION, BORRIEN (32), considérant comme vraisemblable l'hypothèse de la nature infectieuse des leucémies, pensent que le virus vaccinal agirait sur le germe leucémique selon un mécanisme de réactivation, répondant à ce que MILIAN a décrit sous le nom de « *Biotropisme* ».

IV. — PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT DES ACCIDENTS HEMATOLOGIQUES DE LA VACCINATION JENNERIENNE

A. — Mesures prophylactiques

Les faits que nous venons de rapporter sont un argument supplémentaire en faveur du principe selon lequel la vaccination antivarolique devrait toujours être confiée à un personnel compétent, bien au courant de ses rares contre-indications.

Il est en effet nécessaire de faire précéder son application par *un examen systématique des sujets à vacciner.*

Cette exploration devra porter plus spécialement :

— sur les organes hématopoïétiques (rate et ganglions lymphatiques) ;

— sur les téguments (éruption ? taches purpuriques ?) ;

— sur les urines (présence de sucre ?)

Les cas suspects nécessiteront la mise en œuvre des *examens complémentaires appropriés* ; en particulier des diverses explorations hématologiques dès qu'une hémopathie est soupçonnée : lame sanguine, numération globulaire, étude du temps de saignement et du temps de coagulation, épreuve du lacet.

Ceci dit, il semble que, dans le cadre des hémopathies, doivent être considérées comme *contre-indications de la vaccination jennérienne :*

— les états leucémiques et subleucémiques ;

— les poussées purpuriques ;

— la maladie de Barlow, y compris sa convalescence.

Quant aux anémies, elles ne paraissent pas devoir entrer dans ce groupe (ainsi pensent, du moins, THOMAS et SCHAFER (41) en se basant sur des observations personnelles).

B. — TRAITEMENT

Une fois déclarés, les accidents feront l'objet d'un *traitement essentiellement symptomatique :*

a) Les *états hémorragiques et purpuriques* bénéficieront de l'administration de vitamine C et K, d'extraits plaquettaires, de sérum sérique. Les transfusions sanguines seront utilisées si les hémorragies sont abondantes ou répétées.

b) Les *anémies* sont justifiables de l'hépatothérapie intensive. On associera le repos, une bonne alimentation, le fer, et parfois l'arsenic.

c) Les *états leucémiques* relèvent essentiellement de la radiothérapie et, éventuellement, d'autres médications telles l'uréthane, le thorium, le benzol.

d) Si nous considérons à présent *les accidents locaux gangréneux des leucémiques*, leur tendance habituelle à la résorption et à la guérison permet, le plus souvent, de se contenter de la thérapeutique anti-inflammatoire banale. Cependant, la participation probable de germes banaux dans la génèse de ces troubles peut justifier en certains cas, l'utilisation des antibiotiques, au premier rang desquels : la pénicilline.

Lorsque ces diverses complicatons revêtent une allure grave, certains auteurs recommandent *les injections de sé-*

rum ou de sang provenant d'un individu récemment vacciné et n'ayant pas réagi à cette vaccination.

Il ne nous a pas été donné d'apprécier l'efficacité de cette médication. L. BIGEY, qui la préconise, la considère comme très active, amenant une rapide rétrocession des accidents aigus de la vaccination jennerienne (4).

CONCLUSIONS

Au terme de cet exposé, il semble que nous pouvons en résumer ainsi les points essentiels :

1. — En certaines circonstances qui demeurent exceptionnelles, la vaccination jennerienne peut entraîner des complications hématologiques d'aspects divers et d'évolutions variables :

a) *syndromes hémorragques et purpuriques :* La vaccine peut les déclancher au même titre que toute autre maladie infectieuse. Leur pronostic est en règle favorable, mais la convalescence peut être longue, des rechutes et des récidives se produisant parfois.

b) *Etats anémiques :* L'abaissement du nombre des hématies peut être très important.

c) *Syndromes lymphadéniques :* Exceptionnels, ils semblent répondre à la révélation, par la vaccine, d'un état pathologique latent.

2. — Certaines hémopathies (purpuras, maladie de Barlow, et surtout leucémies) peuvent voir leurs symptômes nettement aggravés par la vaccination jennérienne.

3. — Dans le cas particulier de la leucémie lymphoïde, on assiste ainsi à deux ordres d'accidents :

a) *Des accidents loco-régionaux :* Escarre importante entourée d'une réaction inflammatoire étendue.

Ces manifestations, qui répondent anatomiquement à des lésions de « Vaccine géante » tendent généralement à

évoluer vers la chute de l'escarre et la cicatrisation, après une évolution parfois très prolongée.

b) *Des accidents d'ordre général :* marqués par l'aggravation de l'état général, et par l'accentuation des manifestations cliniques et hématologiques qui caractérisent la leucémie.

Leur évolution est souvent mortelle à brève échéance.

4. — Le traitement de ces accidents est avant tout symptomatique. Cependant, l'injection de sérum ou de sang provenant d'un individu récemment vacciné et n'ayant pas réagi à cette vaccination, pourra parfois être utilisée avec succès dans les formes graves (BIGEY).

5. — Sur le plan pratique, la connaissance de tels faits doit conduire à considérer comme contre-indications de la vaccination jennérienne :

— les syndromes leucémiques et subleucémiques,

— les poussées de purpura,

— la maladie de Barlow (pendant son évolution et sa convalescence).

Vu, le Président de Thèse :

L. MOREL.

Vu, le Doyen :

LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 15 juin 1949,

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,

P. DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. Abels. — Die dysergia als pathogenstischer faktor beim Skorbut. — *Ergebnis de inn. Médiz. und Kindelheikunde,* 1924, XXVI, p. 33.
2. Belloti. — Anémia infantile post vaccinica. *Gazzetta del Ospedale e delle Clinica,* 1903, V.
3. Bernard. — Les réactions vaccinales et post-vaccinales. *Journal de méd. et de chir. prat.,* Paris, C. II, N 4, 10. Janvier 1931.
4. Bigey. — La vaccination jennérienne. *Semaine des Hôpitaux,* août 1942, p. 231-235.
5. H. Boulin, P. Uhry, R. Gueniot. — La vaccination antivariolique chez les diabétiques. *Bull. Mém. Société Médicale des Hôpitaux de Paris,* n° 13-14, séance du 25 avril 1947, p. 291-292.
6. Brinnitzer. — Klinisch expérimentelle Untersuchunger ueber die Vaccinations encephalitis, des weisse Blutbild bei der Pochenschutzinpfung. *Zeitschrift fur Kinderheilkunde,* Berlin, XLIX, p. 240, 1930.
7. Brinnitzer. — *Zeitschrift für Kinderheilkunde,* 49, 1930.
8. Canino. — Reazione abnorme del sistema empoïético secondaria a vaccinazione jenneriana. *Pediatria* 42, June 1934, pages 631-635 L. *Haematologica,* Pavia, XI, 1930, p. 63.
9. Cattaneo. — Sulla monocitosi spérimentale da virus vaccinico. *Haematologica,* Pavia, XI, 1930, p. 63.
10. Cattaneo. — Sul comportamento del megakariociti nell'infezione vaccinica spérimentale. *Haematologica,* Pavia, XI, 1930, p. 257.
11. Cisi. — *Annali dell Instituto Maragliano,* III^e^ série, vol. III, 1933, page 157.
12. Gourmont et Montagnard. — *Journal de Physiologie et de Pathologie générale,* 1901-1902.
13. Cuttioli. — Reazioni istologiche determinati dal vacciniso antivaioloso negli organi emopoïética : *Haematologica,* 18, p. 559.
14. Czerny et Opitz. — Impfschâder. *Handbuch der Pochenbehâmpfung und Impfung Schoetz,* Berlin, 1927.
15. Erlenmeyer et Jalkovski. — Das Blutbild bei Vaccination. *Deut. médiz Wochenschrift,* 1914.
16. Enriquez et Sicard. — Examen hématologique vaccinal. *Soc. de biologie et de pathologie générale,* 1^er^ décembre 1900.
17. Gadrat. — Vaccine géante et gangréneuse chez un malade atteint de leucémie lymphoïde. *Annales de dermatologie et syphiligraphie,* décembre 1947, p. 384.

17 bis. Furst. — Die Pathologie der Schutzpochenimpfung, Berlin, 1896.

18. Gandolfo. — La Pediatria, 1929.
19. Grinberg. — Diathèse hémorragique après la vaccination jennérienne. *Sovet. vrach. zhur.,* p. 296, 29 février 1936.
20. Groth. — *Monatschrift für Kinderheilkunde,* page 115.

21. Herz. — *Zeitzchrift für Kinderheilkunde*, vol. 1, 1930, p. 224 ; Das weisse Blutbild bei der Pochenschutzimpfung.
22. Heaton. — Purpura associated svith vaccination against smallpox, *Canada M. A. J.*, déc. 1940, p. 593-594.
23. Hoffman. — Munchener mediz, *Wochenschrift*, 1923, p. 1052.
24. Kato. — Leukocytosis in vaccination. *Am. Journal Dis. Child Chicago*, 1924, XXVIII, p. 711.
25. Lederer. — Vaccination antivariolique et diabète, *Le Scalpel*, n° 50, 13 décembre 1947, p. 1195-1196.
26. Lereboullet et Worms. — La splénomégalie vaccinale du nourrisson, *Paris Médical*, 11, p. 400, 1er novembre 1930.
27. London. — Les accidents de la vaccination jennérienne chez les leucémiques et les subleucémiques. *Thèse de Paris*, 1932.
28. Maternoska et Redlich. — *Zeitschrift für Kinderheilkunde* XXXXIX page 652, 1930.
29. Moltini. — *La Pediatria del Médico Pratico*, vol. 11, n° 7, 1932, page 404.
30. Nocke. — *Monatschrift für Kinderheilkunde*, 1921, XIX, page 455.
31. Paschen. — *Münchener mediz, Wochenschrift*, 1916, p. 700.
32. F. Ramond, Jacquelin et Borrien. — Accidents graves de la vaccination jennérienne au cours de certaines lymphadénies. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1922, XLVI, page 65.
33. E. Regamey. — Crise aiguë de purpura consécutive à une généralisation vaccinale tardive. *Schweiz. méd. Wochenschrift*, 70, 20 July 1940, p. 697-699.
34. Schatzmann. — *Zeitschrift für Klin. Médiz*, 1914, LXXX.
35. Schwarz. — *Amer. Journal of Dis of Children*, XXX, 1925, p. 856.
36. Sergent, Turpin, Durand. — Généralisation cutanée d'un sarcome lymphoblastique après une vaccination jennérienne. *Bull. et Mém. de la soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 18 mai 1928.
37. Shintake. — Ueber das Wechalten des leukocytâren Blutbild in der Senkungschsvindigheit der roten Blutkorper nach der Vakzination. *Arch. f. Schriffs un Tropenkyg*, Leipzig, 1924, XXVIII, p. 62.
38. Teissier et Garnier. — Evolution mortelle d'une lymphadénie subleucémique à la suite de la vaccination jennérienne. *C. R. du Congrès de Médecine Française*, Liège, 1930.
40. De Toni. — Sul existenza di possibili rapporti tra la vaccinazione jenneriane et la pathologia dell apparato emopoïetico. *Haematologica*, Pavia, Arch. XII, 1931, p. 125.
41. Thomas et Schafer. — *Monatschrift für Kinderheilkunde*, XXVIII, page 454, 1924.
42. Traut. — *Illinois Médic. Journal*, XXXXIV, p. 35, 1923.
43. Waltner. — Im Anschluss an die Pochenimpfung sich manifestierende todlich infektiose anâmie, *Monatschrift für Kinderheilkunde*, 1930, XXXXVII, page 354 .